

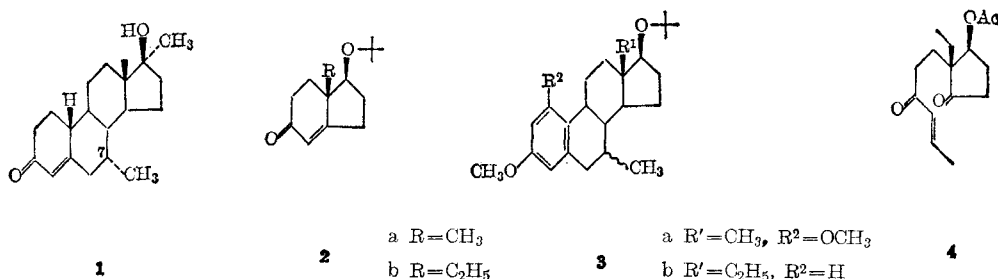
甾体不对称合成的研究

XII. 光学活性 $7\alpha(\beta)$, 18-双甲基-19-失碳甾丸酮的合成

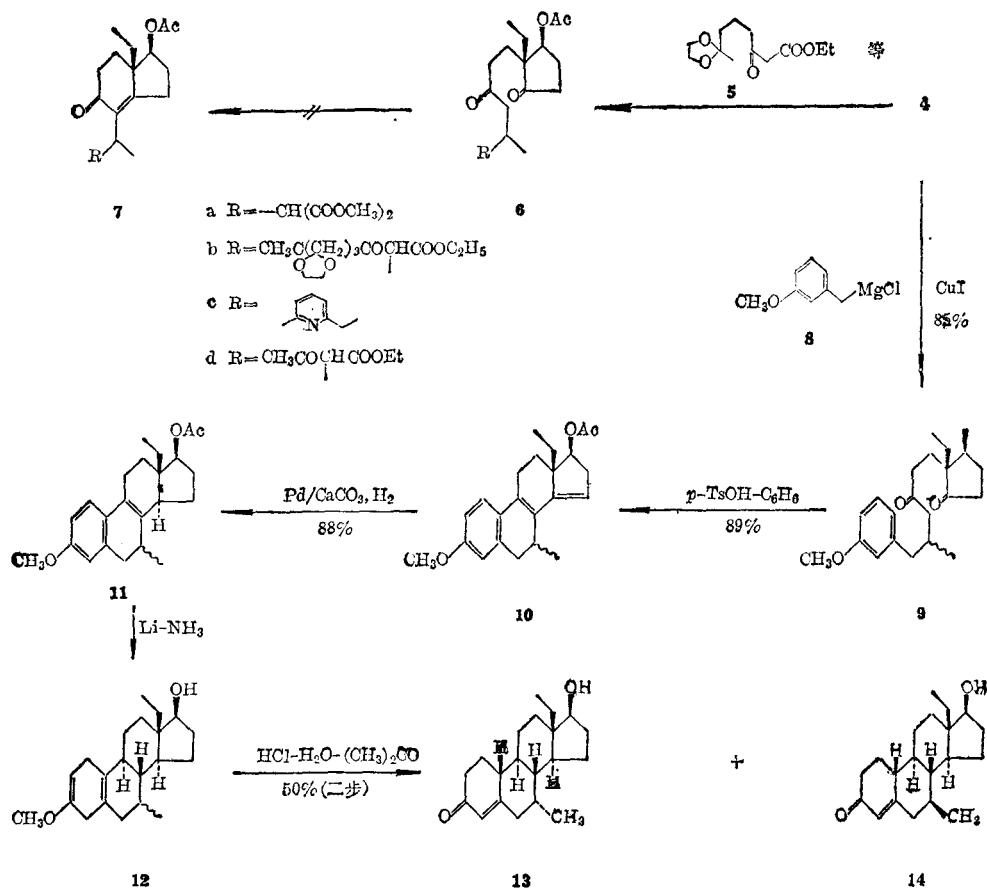
庄治平 周维善*

(中国科学院上海有机化学研究所, 上海)

甾体分子中引入 7 位甲基往往可以增强或改变其生理活性, 例如 7α , 17α -二甲基-19-失碳甾丸酮 **1** 具有比母体更强的抗生育活性而无雌激素活性^[1]. 有关光学活性的 7-甲基甾体化合物的合成, 至今似只见到以光学活性的化合物 **2** 合成了 $7\alpha(\beta)$ -甲基雌酮-3-甲醚的衍生物 **3a**, **b**^[2]. 本文报道利用我们新近合成的光学活性合成原 **4**^[3] 来合成标题化合物.



4 可以进行一系列的 Michael 加成反应, 例如与丙二酸二甲酯、 β -酮酸酯 **5**^[4]、2,6-二甲基吡啶或乙酰乙酸乙酯反应得到中间体 **6a**~**6d** 产率尚好(60~90%). 不过企图以各种酸、碱促使 **6** 闭环成 **7** 均未获得成功. 最后我们用 Grignard 试剂 **8** 在 CuI 存在下与 **4** 进行 Michael 加成得产率为 85% 的 1,4-加成产物 **9**. **9** 为两个 7-C 非对映异构体的混合物, 不易用 GC 分离, 其比例为 54:46(GC 滞留时间为 7'40'' 和 7'45''). 混合物 **9** 与甲醇-盐酸室温下搅拌 2h 可分离得 10% 左右的环合产物 **10**(λ_{max} : 313 nm). **9** 与 *p*-TsOH 在苯溶液中回流 1.5h **10** 的产率可达 89%. **10** 在室温下用 Pd-CaCO₃ 在 THF 中选择性氢化得 C、D 环反式的化合物 **11**(λ_{max} : 278 nm), 产率 88%. **11** 经 Birch 还原(锂-液氨, -50°C 左右反应 6h, 得 2,5-双烯化合物 **12**, 此化合物未经纯化直接用丙酮-水-盐酸室温搅拌 1h 进行水解, 得 7,18-双甲基-19-失碳甾丸酮(**13**+**14**), 二步产率为 50%. 此混合物用制备性薄板层析分离, 经多次展开得 1:1 的 **13**{ $[\alpha]_D^{25}$ 43.2°; λ_{max} (EtOH): 242 (ϵ 14200)nm; ν_{max} : 3400, 1660 cm^{-1} ; δ_{H} : 0.76(3H, d, $J=7\text{Hz}$, $7\alpha\text{-CH}_3$), 1.02(3H, t, $J=7\text{Hz}$, 18-CH_3), 3.76(1H, t, $J=7\text{Hz}$, $17\alpha\text{-H}$), 5.83(1H, s, 4-H); m/z : 302 (M^+)} 和 **14**{ $[\alpha]_D^{25}$ 46.4°; λ_{max} (EtOH): 242 (ϵ 13700)nm; ν_{max} : 3400, 1660 cm^{-1} ; δ_{H} : 0.97(3H, t, $J=7\text{Hz}$, 18-CH_3), 1.04(3H, d, $J=7\text{Hz}$, $7\beta\text{-CH}_3$), 3.83(1H, m, $17\alpha\text{-H}$), 5.93(1H, s, 4-H); m/z : 302 (M^+)}. 根据文献报道, 在 ^1H NMR 谱中 7β -甲基的化学位移较 7α -甲基为低场^[1b], 故我们推定 **13** 为 7α -甲基化合物, **14** 为 7β -甲基化合物.



参 考 文 献

- [1] a) Lednicer, D. "Contraception: The Chemical Control of Fertility", Marcel Dekker, New York, 1969, p. 88.
 b) Grunwell, T. F.; Bensen, H. D.; Johnston, J. O' Neal; Petrow, V., *Steroid*, 1976, 27, 759.
 c) Emmens, C. W.; Humphrey, K.; Martin, L.; Owen, W. H., *ibid.*, 1967, 9, 235.
- [2] a) Eder, U., *J. Steroid Biochem.*, 1979, 11, 55; b) 蔡祖辉, 倪元, 沈竞康, 余新娣, 王彦秋, 化学学报, 待发表.
- [3] a) 庄治平, 周维善, 科学通报, 1983, 28, 1246; b) 周维善, 庄治平, 王钟麒, 中国科学 (B), 1984, 27, 405.
- [4] Micheli, R. A.; Hajos, Z. G.; Cohen, N.; Parrish, D. R.; Portland, L. A.; Sciamanna, W.; Scott, M. A.; Wehrli, P. A., *J. Org. Chem.*, 1975, 40, 675.

STUDY ON ASYMMETRIC SYNTHESIS OF STEROIDS

XII. THE SYNTHESIS OF THE OPTICALLY ACTIVE 7 α (β), 18-DIMETHYL-19-NOR-TESTOSTERONE

ZHUANG ZHI-PING ZHOU WEI-SHAN*

(Shanghai Institute of Organic Chemistry, Academia Sinica, Shanghai)

ABSTRACT

The present paper reports the synthesis of optically active 7 α (β), 18-dimethyl-19-nor-testosterone using a new optically active synthon **4** as starting material.

4 reacted with a variety of Michael donors such as malonic ester, the β -ketoester **5**, 2, 6-lutidine and acetoacetic ester to form a series of Michael adducts **6a~6d** in good yields, but all attempts at cyclization of **6** failed. However, the Grignard reagent **8** reacted with **4** in the presence of CuI to form a 1:1 diastereomeric mixture of compound **9** in 85% yield. **9** was smoothly cyclized to afford compound **10** on refluxing with *p*-TsOH in benzene. **10** furnished the O, D ring trans compound **11** on catalytic hydrogenation over palladium-calcium carbonate in 88% yield. Birch reduction of compound **11** followed by acidic hydrolysis of the resulting diene gave a 1:1 mixture of 7 α , 18-dimethyl-19-nor-testosterone (**13**) and 7 β , 18-dimethyl-19-nor-testosterone (**14**) separated by preparative TLC.